



TITLE:

同種造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎に対する泌尿器科的外科治療の意義

AUTHOR(S):

黒澤, 和宏; 浦上, 慎司; 石綿, 一哉; 宮川, 仁平; 阪口, 和滋; 藤岡, 正志; 村田, 浩克; 井下, 尚子; 谷口, 修一; 岡根谷, 利一

CITATION:

黒澤, 和宏 ...[et al]. 同種造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎に対する泌尿器科的外科治療の意義. 泌尿器科紀要 2016, 62(11): 563-567

ISSUE DATE:

2016-11-30

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_62_11_563

RIGHT:

許諾条件により本文は2017/12/01に公開

同種造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎に 対する泌尿器科的外科治療の意義

黒澤 和宏¹, 浦上 慎司¹, 石綿 一哉², 宮川 仁平¹
阪口 和滋¹, 藤岡 正志¹, 村田 浩克¹, 井下 尚子³
谷口 修一², 岡根谷利一¹

¹虎の門病院泌尿器科, ²虎の門病院血液内科, ³虎の門病院病理診断科

SIGNIFICANCE OF UROLOGICAL SURGICAL TREATMENT FOR VIRAL HEMORRHAGIC CYSTITIS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Kazuhiro KUROSAWA¹, Shinji URAKAMI¹, Kazuya ISHIWATA², Jinpei MIYAGAWA¹,
Kazushige SAKAGUCHI¹, Masashi FUJIOKA¹, Hirokatsu MURATA¹, Naoko INOSHITA³,
Shuichi TANIGUCHI² and Toshikazu OKANEYA¹

¹The Department of Urology, Toranomon Hospital

²The Department of Hematology, Toranomon Hospital

³The Department of Diagnostic Pathology, Toranomon Hospital

This study investigated the significance of urological surgical intervention for viral hemorrhagic cystitis (HC) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). A total of 1,024 patients underwent allo-HSCT at our medical center between January 2006 and July 2014. In the 6 patients (0.58%) who required urological surgical treatment for viral HC, we retrospectively analyzed patient characteristics and outcomes. Two patients underwent nephrostomy for bilateral hydronephrosis due to bladder tamponade. One of these patients showed no improvement in renal function, graft versus host disease worsened and he died on postoperative day (POD) 5. The other patient displayed improved renal function but hematuria did not improve, and total cystectomy was required. To control bleeding, we performed transurethral electrocoagulation (TUC) on 3 patients, and total cystectomy was performed on 2 patients. All 3 patients who underwent TUC had BK virus HC. Two of these patients experienced marked improvement in hematuria from immediately after surgery. Hemostasis was only temporary in the other patient, who eventually died due to septicemia on POD 24. The 2 patients who underwent total cystectomy had adenovirus HC. Both experienced secondary hemorrhage postoperatively and required further surgery. Eventually, one died due to postoperative bleeding on POD 1, and one died due to postoperative pneumonia on POD 57. Urological surgical treatment for HC was effective in some cases, but the ultimate outcome greatly depends on the general condition of the patient and treatment of the underlying hematological disorder. TUC may be considered for HC (particularly BK virus HC), but total cystectomy (especially in adenovirus HC) should be avoided.

(Hinyokika Kiyo 62 : 563-567, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_11_563)

Key words : Hematopoietic stem cell transplantation, Hemorrhagic cystitis

緒 言

出血性膀胱炎 (HC: hemorrhagic cystitis) は同種造血幹細胞移植 (allo HSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) における重要な合併症の1つである。移植後2週間以降に出現する遅発性のものはBKウイルス (BKV) やアデノウイルス (ADV) などのウイルス感染症が主な原因と考えられている。軽症例では保存的に軽快するが、重症例では生命予後を左右する。しかし、重症化した際の外科的治療の介入に関しては、移植後で全身状態が不良であるため躊躇

されることも多く、有効性を検討した報告は少ない^{1,2)}。

当院では保存的治療に抵抗する重症ウイルス性HCに対して、積極的に泌尿器科的外科治療を行ってきた。当院での症例を解析し、外科的治療の有効性を検討した。

対 象 と 方 法

2006年1月から2014年7月までに、当院血液内科でallo-HSCTを施行した1,024例のうち、膀胱刺激症状あるいは血尿を認めた症例に対しては全例に尿中ウイ

ルス PCR 検査 (ADV, BKV) を施行した。尿中ウイルス陽性であった患者のカルテ記載、検査所見を見直し、retrospective にウイルス性 HC の患者を割り出した。その際、薬剤性や放射線性の可能性を否定しにくい移植直後の発症例、尿中白血球陽性など細菌性膀胱炎の症例、血尿を認めるが膀胱刺激症状を伴っていない症例、膀胱刺激症状を認めるが血尿を伴っていない症例、DIC の症例、末期状態や気管内挿管により疼痛の訴えがない症例は除外した。ウイルス性 HC と診断された患者の中から、泌尿器科の外科治療を介入した患者を同定した。血尿の grade 分類は、arthur の出血性膀胱炎重症度分類³⁾ (grade 0: 血尿なし, grade 1: 顕微鏡的血尿, grade 2: 肉眼的血尿, grade 3: 血塊を伴う肉眼的血尿, grade 4: 血塊除去のための処置が必要または尿閉の原因となる肉眼的血尿) を使用した。原因ウイルス別の有意差検定には χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

持続膀胱灌流、手動膀胱洗浄、免疫抑制剤の減量、免疫グロブリン投与、抗ウイルス薬投与、輸血などの保存的治療のみでは、血尿や全身状態が改善する可能性の低い症例に対して、本人、家族への十分な説明と同意のもとで泌尿器科の外科治療を施行した。外科治療の内容については、症例ごとに泌尿器科と血液内科でカンファレンスを行い、患者側の状況や希望を考慮して決定した。

泌尿器科の外科治療が必要となった症例の患者背景因子 (性別・年齢・原疾患・移植方法・GVHD の有無・HC の発症時期・原因ウイルス・血尿の grade・抗ウイルス薬投与の有無・輸血量)、外科治療の内容、病理組織診断、治療効果、転帰を検討した。腎瘻造設術は局所麻酔下に施行し、その他の外科治療は全身麻酔下に施行した。HC の発症日は移植日を day 0 として起算した。

結 果

allo-HSCT 後にウイルス性 HC を発症した症例は 1,024 例中 151 例 (発症率 14.7%) であった。その内訳を Table 1 に示す。BKV によるものが 108 例 (10.5%)、ADV によるものが 16 例 (1.6%)、BKV と ADV の共感染が 27 例 (2.6%) であった。Grade 3 以上の重症血尿例は 61 例 (6.0%) であった。持続膀胱灌流と手動膀胱洗浄の頻度は、BKV 単独感染群と比較して、ADV と BKV の共感染群で有意に高くなった。保存的治療で反応せず、最終的に泌尿器科の外科治療を施行した症例は 6 例 (0.58%) であった。

泌尿器科の外科治療を施行した 6 例を Table 2 に示す。ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の PS は全患者で 3 もしくは 4 であった。膀胱タンポナーデによる両側水腎症に対して腎瘻造設術を 2 例 (症例 1, 2) に施行した。血尿コントロールに対して TUC を 3 例 (症例 3, 4, 6)、膀胱全摘術を 2 例 (症例 1, 5) に施行した。

腎瘻造設術を施行した 2 例のうち、症例 2 では血尿や腎機能は改善せず、GVHD の悪化に伴い術後 5 日目に死亡した。症例 1 では腎機能は著明に改善したが、血尿が改善せず膀胱全摘に移行した。

TUC を施行した 3 例は全例で BKV を原因とする HC による膀胱タンポナーデであった。血塊除去後に膀胱内を観察すると、病変粘膜は著明な発赤を伴い浮腫状で、病変部全体から湧き出すように出血していた (Fig. 1)。肉眼的所見は 3 例とも同様であったが、病変の広がり様子は様々であった。症例 3 では膀胱全周性に広がり、正常粘膜はまったく確認できなかった。一方、症例 4 では膀胱頸部から後壁・頂部に、症例 6 では後壁のみに限局しており、一部に正常な膀胱粘膜が見られた。ローラー電極を使用した凝固止血の効果は

Table 1. Characteristics of patients with viral HC after allo-HSCT

	All patients (n = 151)	BKV (n = 108)	ADV (n = 16)	BKV + ADV (n = 27)	P*
血尿 grade, (%)					ns
1-2	90 (60%)	69 (64%)	8 (50%)	13 (48%)	
3-4	61 (40%)	39 (36%)	8 (50%)	14 (52%)	
持続膀胱灌流, (%)					p < 0.05
あり	47 (31%)	27 (25%)	6 (37%)	14 (52%)	
なし	104 (69%)	81 (75%)	10 (63%)	13 (48%)	
手動膀胱洗浄, (%)					p < 0.01
あり	35 (23%)	18 (17%)	5 (31%)	12 (44%)	
なし	116 (77%)	90 (83%)	11 (69%)	15 (56%)	
泌尿器科の外科治療, (%)					ns
あり	6 (4%)	4 (4%)	2 (13%)	0 (0%)	
なし	145 (96%)	104 (96%)	14 (87%)	27 (100%)	

ADV, adenovirus; BKV, BK virus; * Significant difference between the 3 groups.

Table 2. Characteristics and outcomes of patients who underwent urological surgery to treat viral HC after allo-HSCT

症例	性別	年齢	原疾患	移植方法	急性GVHD grade	HC 発症日 (days after HSCT)	原因 virus grade	血尿	Cidofovir の使用	術前輸血 (単位)	泌尿器科的外科治療 (days after HSCT)	手術時間 (分)	外科治療後の経過	転帰
1	女	61	MDS	CBT	III	47	ADV	IV	なし	RBC236/PC930	[腎臓造設 (81)→TAE (123, 137)→膀胱全摘+尿管皮膚瘻 (173)]	241	後出血に対して止血術 (POD2) 創感染 (POD6)	肺炎で死亡 (POD57)
2	男	64	MDS	CBT	IV	88	BKV	IV	あり	RBC76/PC300/FFP82	腎臓造設 (210)	10	血尿持続, 腎機能改善せず	GVHD の悪化で死亡 (POD5)
3	女	51	DLBCL	CBT	III	25	BKV	IV	あり	RBC28/PC225/FFP30	TUC (129)	60	血尿消失 (POD0)	生存 (POD2435)
4	男	23	ALL	PBSCT	—	47	BKV	IV	あり	RBC36/PC250	TUC (78)	121	血尿消失 (POD0) 再出血 (POD17)	敗血症で死亡 (POD24)
5	男	50	DLBCL	CBT	IV	195	ADV	IV	あり	RBC38/PC20	膀胱全摘+尿管皮膚瘻 (300)	268	後出血に対して止血術 (POD1)	出血死 (POD1)
6	男	36	ALL	CBT	II	50	BKV	IV	あり	RBC142/PC540/FFP62	TUC (123)	55	血尿消失 (POD0)	敗血症で死亡 (POD142)

ALL, acute lymphocytic leukemia; ADV, adenovirus; BKV, BK virus; CBT, cord blood transplantation; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FFP, fresh-frozen plasma; GVHD, graft-versus-host-disease; HC, hemorrhagic cystitis; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MDS, myelodysplastic syndrome; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; PC, platelet concentrates; POD, post operative day; RBC, red blood cells; TAE, transcatheter arterial embolization; TUC, transurethral electrocoagulation.

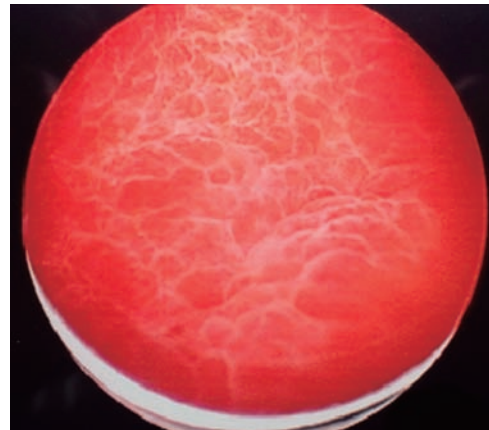


Fig. 1. Changes associated with viral hemorrhagic cystitis.

良好で, 全例で肉眼的血尿は消失した。症例3では血尿が消失したのち全身状態が改善し, 生存している。症例4では術後17日目に再度肉眼的血尿が出現し, 術後24日目に敗血症で死亡した。症例6では血尿は消失したが, 術後142日目に敗血症で死亡した。

膀胱全摘を施行した2例は, いずれも ADV による HC であった。症例1では, 両側腎臓造設術および選択的膀胱動脈塞栓術を施行したが, 出血がコントロールできず, 膀胱膿瘍とそれに伴う腔内血腫感染を併発したため, 膀胱全摘を施行した。症例5では, 頻回の輸血, 膀胱カテーテル閉塞で患者の精神的・肉体的苦痛が強く, 本人の強い希望もあり膀胱全摘を施行した。

術中所見は, いずれの症例も膀胱は骨盤壁に強固に癒着しており, 可動性がまったくなかった。また, 術野全体から慢性に湧き上がるような静脈性出血がみられ止血に苦渋した。尿路変向はいずれの症例も尿管皮膚瘻とした。症例1では手術時間は4時間10分, 出血量は1,450 ml であった。術後2日目に後出血に対して開腹止血術を施行し, 術後6日目に創感染が出現した。その後, 骨髄異形成症候群が再発し, 術後57日目に肺炎で死亡した。症例5では手術時間は4時間28分, 出血量は6,810 ml であった。術直後から後出血が持続し, 術後1日目に開腹止血術を施行したが出血死した。

摘出した膀胱の病理組織学的所見は, 膀胱粘膜に広範に炎症性びらんを認めた。粘膜表面の壊死物に混在してウイルス封入体様の構造物がみられ, ADV によるウイルス性膀胱炎に矛盾しない所見であった。

考 察

allo-HSCT を受けた患者は, 移植前後の免疫抑制剤の使用, さらには GVHD などにより高度の免疫抑制状態にあり, ウイルス感染症の高リスク者である。移植直後に発症する HC は, 移植前治療の影響が最も

考えられるが、それ以降の晩期発症型は高度の免疫抑制によるウイルス性 HC である可能性が高い。代表的なウイルスは、ADV, BKV であり、潜伏感染後の再活性と考えられている。当院の経験では HCST 後のウイルス性 HC の発症率は14.7%で、外科処置を介入した6例に限ってみると HC 発症の中央値は移植後49日目であった。近年の報告では、ウイルス性 HC の発症率は5~15.8%, 発症の中央値は移植後36.5~51日と報告されており^{4,7)}、諸家の報告と一致する結果であった。

ウイルス性 HC を発症した際、軽症の場合は、輸液により尿量を確保することで対処できるが、重症化した場合には、膀胱タンポナーデ予防のために大量輸液や膀胱灌流が必要となる。本研究において、BKV と ADV の共感染ではいったん HC を発症すると、半数以上が重症化し、持続膀胱灌流と手動膀胱洗浄の頻度が有意に高くなることが分かった。

保存的治療に抵抗する HC に対して、最終的な手段として尿路変更や膀胱全摘を選択肢とする成書⁸⁾は多いが、実際は放射線性 HC と薬剤性 HC に対する報告^{9~11)}が主であり、ウイルス性 HC に対して外科治療を行った報告^{1,2)}は少ない。これは、ウイルス性 HC に関しては移植後で全身状態が悪いため、外科的治療を躊躇するような状況であることが多いためであると本研究から推測される。しかし、本症例では頻回の輸血、膀胱カテーテル閉塞による患者の苦痛が強くなり、外科的処置をせざるを得なかった。

本研究では、2例において膀胱タンポナーデによる両側水腎症に対して腎瘻造設を行い、待機して止血を期待した。しかし、いずれの症例も肉眼的血尿は改善せず無効であった。また、そのうちの1例では腎機能も改善しなかった。これは ADV 感染が膀胱より逆行性に腎臓へ波及すると、その多くは壊死性尿細管間質性腎炎による腎性腎不全に至るとの報告^{12~14)}があり、腎後性要因以外で腎不全を来している可能性もある。腎不全に対して腎瘻造設を行う際には術前に有効性を慎重に検討する必要がある。

TUC を施行した3例に関して、出血源は肉眼的に視認できる血管の破綻によるものではなく、著明に発赤した浮腫状粘膜内の毛細血管からの出血であることが確認できた。こうした膀胱粘膜所見は、放射線性膀胱炎や cyclophosphamide による薬剤性膀胱炎ともまったく異なっており、ウイルス性 HC に特徴的な所見である事が分かった。一方、これらに対しては TUC による止血効果は良好であった。ただし、本研究で TUC を施行した症例は結果的に全例が BKV による HC であったため、ADV による HC では手術所見が異なる可能性もある。薬剤性 HC や放射線性 HC に対して TUC を施行した報告は散見^{15~17)}されるが、

ウイルス性 HC に対して TUC を施行した報告は調べた限りではこれまでになかった。本研究の結果から、保存的治療で血尿のコントロールに苦渋するウイルス性 HC に対しては、今後はより早期に TUC を考慮してもよいかもしれない。

膀胱全摘を施行した2症例はいずれも ADV による HC であった。これまでに BKV による HC に対して膀胱全摘を施行した報告^{1,2)}はあるが、われわれが検索しえた限りでは ADV による HC に対して膀胱全摘を施行した報告はなかった。BKV 感染症は膀胱炎症状に局限し、1~2カ月程度の経過の中で自然治癒する例が多く、遷延するのは一部の例だけである。その一方で、ADV 感染症は HC で発症したのち、壊死性尿細管間質性腎炎や肝炎、肺炎などの致命的臓器障害につながる可能性があり、その際には短期間で全身状態が悪化すると考えられている^{12,18,19)}。ADV による HC を発症した患者の3年生存率は27%との報告もあり予後は不良である⁶⁾。本研究の結果を踏まえると、全身状態が悪く臓器播種が疑われるようなウイルス性 HC に対しては、高侵襲の膀胱全摘を施行してもその後に全身状態が改善するとは考えにくく、むしろ手術侵襲に伴うデメリットの方が大きいと思われた。

結 語

allo-HSCT 後のウイルス性 HC はその大半が軽症で、保存的治療でコントロールが可能であった。保存的治療でコントロールできない血尿に対して、TUC (特に BKV 症例) の介入は考慮してもよいが、膀胱全摘 (特に ADV 症例) は避けるべきである。

症例によっては TUC で止血が奏効することもあったが、最終的な転帰はその症例の全身状態や血液疾患的治療過程によるところが大きいと考えられた。

文 献

- 1) Sèbe P, Garderet L, Traxer O, et al.: Subtotal cystectomy with ileocystoplasty for severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Urology* **57**: 168, 2001
- 2) Garderet L, Bittencourt H, Sèbe P, et al.: Cystectomy for severe hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* **70**: 1807-1811, 2000
- 3) Ambinder RF, Burns W, Forman M, et al.: Hemorrhagic cystitis associated with adenovirus infection in bone marrow transplantation. *Arch Intern Med* **146**: 1400-1401, 1986
- 4) Seber A, Shu XO, Defor T, et al.: Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant* **23**: 35-40, 1999
- 5) Leung AY, Mak R, Lie AK, et al.: Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemor-

- rhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **29**: 509-513, 2002
- 6) Asano Y, Kanda Y, Ogawa N, et al.: Male predominance among Japanese adult patients with late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **32**: 1175-1179, 2003
 - 7) Mori Y, Miyamoto T, Kato K, et al.: Different risk factors related to adenovirus- or BK virus- associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18**: 458-465, 2012
 - 8) Coleman JA and Walther MM: Chapter 49 Oncologic emergencies. *Urologic emergencies. Cancer, principle and practice of oncology*: Devita, Hellman, Rosenberg Edit. 7th ed. 2301, 2005
 - 9) Linder BJ, Tarrell RF and Boorjian SA: Cystectomy for refractory hemorrhagic cystitis: contemporary etiology, presentation and outcomes. *J Urol* **192**: 1687-1692, 2014
 - 10) Okaneya T, Kontani K, Komiyama I, et al.: Severe cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis successfully treated by total cystectomy with ileal neobladder substitution: a case report. *J Urol* **150**: 1909-1910, 1993
 - 11) Fergany AF, Moussa AS and Gill IS: Laparoscopic cystoprostatectomy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Endourol* **23**: 275-278, 2009
 - 12) Bruno B, Zager RA, Boeckh MJ, et al.: Adenovirus nephritis in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* **77**: 1049-1057, 2004
 - 13) Ito M, Hirabayashi N, Uno Y, et al.: Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. *Hum Pathol* **22**: 1225-1231, 1991
 - 14) 中村裕也, 大橋一輝, 中野夏子, ほか: 造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染性急性壊死性尿細管間質性腎炎の解析. *日腎会誌* **50**: 1036-1043, 2008
 - 15) Ravi R: Endoscopic neodymium: YAG laser treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Lasers Surg Med* **14**: 83-87, 1994
 - 16) Ohhara M, Okumura S, Tsuboi N, et al.: Severe cyclophosphamide hemorrhagic cystitis controlled with transurethral electrocoagulation: a case report. *Hinyokika Kiyo* **31**: 1045-1048, 1985
 - 17) 林 美樹, 高田 聡, 武長真保, ほか: 治療に難渋した出血性膀胱炎の1例. *多根病医誌* **2**: 41-44, 2013
 - 18) Taniguchi K, Yoshihara S, Tamaki H, et al.: Incidence and treatment strategy for disseminated adenovirus disease after haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol* **91**: 1305-1312, 2012
 - 19) Mori K, Yoshihara T, Nishimura Y, et al.: Acute renal failure due to adenovirus-associated obstructive uropathy and necrotizing tubulointerstitial nephritis in a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* **31**: 1173-1176, 2003

(Received on February 16, 2016)

(Accepted on June 23, 2016)